

**Plasma-Renin-Konzentrationen
an MERIONES SHAWI und an WISTAR RATTEN
unter wasserarmer, normaler und wasserreicher Diät**

Teildruck der
INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel
von

PIERRE SCHELLING
aus
Schaffhausen

aku-Fotodruck

Basel

1975

1973

**Plasma-Renin-Konzentrationen
an MERIONES SHAWI und an WISTAR RATTEN
unter wasserarmer, normaler und wasserreicher Diät**

Teildruck der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

PIERRE SCHELLING

aus

Schaffhausen

aku-Fotodruck

Basel

1975

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren Dr.E. Flückiger und Dr.F. Gross.

Prof.Dr.M. Eichler

Dekan

Herrn Pierre Schelling wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 8. Mai 1973 erlaubt, diese Teilfassung seiner am 8. Mai 1973 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel "Plasma-Reninaktivitäten an Meriones shawi und an Wistar Ratten unter wasserarmer, normaler und wasserreicher Diät" kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Zoologischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



PLASMA-RENIN-KONZENTRATIONEN

an MERIONES SHAWI und an WISTAR RATTEN

unter wasserarmer, normaler und wasserreicher Diät.

von

Pierre Schelling

Zoologisches Institut der Universität
Basel und Pharmakologisches Institut
der Universität Heidelberg.

E I N L E I T U N G

Akute Hypovolämie bei Säugern (ZIEGLER und GROSS 1964, BROWN et Al. 1966, McKENZIE et Al. 1966, HODGE et Al. 1966, VANDER 1967, LEE 1969, GAUER et Al. 1970) aktiviert das Renin-Angiotensin-System. Ebenso stimuliert Natriumentzug das Renin-Angiotensin-System bei niederen Wirbeltieren (SOKABE et Al. 1966, CAPELLI et Al. 1970), bei Vögeln (TAYLOR et Al. 1970) und bei Säugern (BROWN et Al. 1963, VANDER 1967, LEE 1969, GOODWIN et Al. 1970). Auf eine Beziehung zwischen Niere und Durst wurde schon 1954 von LINAZASORO et Al. hingewiesen. Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems und der Niere für die Durstregulation konnte in den letzten Jahren besonders von FITZSIMONS (1966, 1969a, 1972), FITZSIMONS und SIMONS (1969b) und EPSTEIN et A. (1970) gezeigt werden.

Da sich Wüstenratten, wie *Dipodomys spez.*, *Meriones spez.* oder *Gerbillus spez.* in ihrem Wasser- und Elektrolythaushalt erheblich von üblichen Laborratten unterscheiden (SCHMIDT-NIELSEN et Al. 1951, SCHMIDT-NIELSEN 1964, HUMMEL 1963, MACMILLEN 1972), prüften wir den Einfluss von Wasserentzug und Wasserbelastung auf die Plasma-Renin-Konzentration (PRC) und auf andere Parameter wie Hämatokrit, Elektrolyte, Osmolalität, Harnstoff und Glukose im Plasma und Urin bei *Meriones shawi shawi* (Duvernoy). Zu Kontroll- bzw. Vergleichszwecken dienten Wistar Ratten.

Mein Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. med. F. Gross und dem Pharmakologischen Institut Heidelberg für die mir gewährte Gastfreundschaft und die Hilfe bei den Renin-Bestimmungen. Bedanken möchte ich mich auch bei den Herren Prof. Dr. sc. nat. E. Flückiger und PD Dr. med. J. Möhring für ihre vielen Ratschläge und ihr reges Interesse an der Arbeit.

MATERIALIEN und METHODEN

30 adulte männliche Meriones mit einem mittleren Körpergewicht von 140 g und 30 männliche Wistar Ratten, Körpergewicht ca. 200 g, wurden untersucht. Die Tiere wurden in Räumen mit kontrollierter Luftfeuchtigkeit ($60 \% \pm 5 \%$) und Temperatur ($23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) gehalten. Nach 14-tägiger Adaptationszeit wurden Meriones und Wistar Ratten in je 3 Gruppen unterteilt.

Gruppe A (Kontrollgruppe):

10 Meriones erhielten Rattenwürfel (Nafag) ad libitum. Täglich wurde ein frisches Karottenstück verabreicht. Wasser stand nicht zur Verfügung.

10 Wistar Ratten hatten freien Zugang zu Futter und Wasser.

Gruppe B (Wasserbelastung):

10 Meriones erhielten zerstoßene Rattenwürfel, die mit destilliertem Wasser angeteigt waren. Pro Tag und Tier wurden 15 g Futtermehl mit 20 g Wasser gemischt.

10 Wistar Ratten erhielten pro Tag und Tier 10 g zerstoßene Würfel und 10 g Stärke vermengt mit 80 g Wasser.

Gruppe C (Wasserentzug):

10 Meriones und 10 Wistar Ratten wurden nur trockene Rattenwürfel geboten.

Die Versuchsdauer für Meriones betrug 10 Tage. Bei Wistar Ratten waren die Versuchszeiten kürzer, weil die Tiere einen 10-tägigen Wasserentzug nicht überlebt hätten. Die Dauer der Experimente wurde daher für die Gruppen A und C auf 3 Tage, für die Gruppe B auf 4 Tage festgelegt.

Die Meriones wurden am 4. und 8. Versuchstag von 9^{00} bis 17^{00} Uhr in Stoffwechselkäfige (ACME Research Products, Cincinnati, Ohio) gesetzt. Das Harnvolumen, die Osmolalität sowie Harnstoff-, Na^{+} - und K^{+} -Konzentrationen wurden bestimmt. Zu Beginn und am Ende des Versuches wurde aus dem Augenplexus Blut für die Hämatokrit-Bestimmung entnommen. Am Nachmittag des letzten Versuchstages entbluteten wir die Tiere unter Äthernarkose an der Schwanzarterie. Um einen Einfluss der Blutentnahme auf die PRC zu vermeiden, wurde zuerst 1 ml Blut in einem Röhrchen, das 50 μl einer 3,8 %igen $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ -Lösung enthielt, aufgefangen und sofort in ein Eisbad gestellt.

Anschliessend wurde abzentrifugiert, und der Oberstand bis zur Bestimmung der PRC tiefgefroren. Im Harn und im Plasma der Wistar Ratten wurden die gleichen Parameter wie bei den Meriones bestimmt. Der Harn wurde nur einmal am Tag vor Versuchsende gesammelt. Zudem verzichteten wir auf die Hämatokritwerte zu Beginn des Versuchs. Na^+ - und K^+ -Konzentrationen wurden flammenphotometrisch bestimmt. Für die Osmolalitätsbestimmungen stand ein Halbmikro-Osmometer (Knauer) zur Verfügung. Harnstoff und Glukose wurden photometrisch bestimmt. Beide Messungen konnten mit Testprogrammen der Firma Boehringer durchgeführt werden. Die Bestimmungen der Glukose erfolgten nach der GOD/POD-Methode, diejenigen des Harnstoffes nach der Methode von Berthelot.

Die PRC wurde im wesentlichen nach der Methode von BOUCHER et AL. (1967) bestimmt. Ratten- und Merionesplasma wurde mit Ratten-Renin-substrat für 12 Stunden inkubiert. Das während dieser Zeit gebildete Angiotensin I wurde radioimmunologisch bestimmt. Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen wurden in Mittelwert ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwertes (s_m) ausgedrückt. Um signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen A, B und C zu erfassen, wurde der Student-t-Test oder notfalls der Student-t-Test für Paardifferenzen angewandt. Zur Prüfung der gegenseitigen Abhängigkeit zweier Variablen wurde der lineare Korrelationskoeffizient errechnet.

ERGEBNISSE

Meriones:

Meriones benötigen kein Trinkwasser. Den Kontrolltieren wurde an Stelle von Wasser ein frisches Karottenstück von ca. 7 g verabreicht. Der Würfelverbrauch pro Tag und Tier lag bei 9,3 g. Unter diesen Bedingungen nahm das Körpergewicht in 10 Tagen nur geringfügig zu. Die wasserbelasteten Meriones (Gruppe B) fraßen erhebliche Mengen des mit Wasser angeteigten Futterbreies und wiesen am Versuchsende eine 13 %ige Zunahme des Körpergewichtes auf. Pro Tag und Tier wurden 13,0 g Würfel und 14,7 g Wasser aufgenommen. Die Tiere der Gruppe C mussten mit der geringen in den Rattenwürfeln enthaltenen Feuchtigkeit und dem Metabolitwasser auskommen. Die tägliche Futteraufnahme pro Tier stabilisierte sich bei ca. 1/3 des Kontrollwertes, nachdem der Würfelverbrauch in den ersten 3 Tagen stark abgenommen hatte. Die reduzierte Futteraufnahme, welche einen 23 %igen Gewichtsverlust nach sich zog, war nicht mit verminderten Plasma-Glukose-Konzentrationen verbunden.

Die Resultate der Hämatokrit- und Plasmabestimmungen bei Meriones sind in Tabelle I und Figur 1 dargestellt. Die Hämatokritwerte der Kontrolltiere (Gruppe A) und der wasserlos ernährten Tiere (Gruppe C) blieben unverändert. Sie lagen im Mittel zwischen 45,9 % und 46,9 %. Bei den mit Wasser belasteten Tieren (Gruppe B) nahm der Hämatokritwert innerhalb von 10 Tagen um 2,3 % ab ($p < 0,01$). Die Na^+ -Konzentrationen im Plasma der Kontrollen betrugen im Mittel 153,1 mEq/l. Dieser Wert differierte nicht von demjenigen der Gruppe C (Wasserentzug), während bei wasserbelasteten Meriones die mittlere Na^+ -Konzentration geringer war ($p < 0,05$). Die Messwerte der K^+ -Konzentrationen streuten so stark, daß keine signifikanten Unterschiede errechnet werden konnten. Die Gruppe A (Kontrollen) wies im Mittel 3,84 mEq/l auf. Die Plasma-Harnstoff-Konzentrationen wasserbelasteter Meriones waren niedriger ($p < 0,001$), diejenigen wasserlos ernährter Tiere deutlich höher als die Kontrollwerte ($p < 0,001$). Die mittlere Harnstoff-Konzentration betrug bei den Kontrollen 79,2 mg/100 ml. Zwischen den Plasma-Osmolalitäten der Gruppe A, welche im Mittel 335,7 mosmol aufwies, und der Gruppe B (Wasserbelastung) bestand kein signifikanter Unterschied. Mit 351,5 mosmol wurde für die Gruppe C (Wasserentzug) ein höherer Mittelwert

errechnet ($p < 0,05$). Die Plasma-Osmolalitäten korrelierten linear mit den Plasma-Harnstoff-Konzentrationen ($p < 0,001$). Die Plasma-Osmolalitäten korrelierten linear mit den Plasma-Harnstoff-Konzentrationen ($p < 0,001$). Die Plasma-Glukose-Konzentrationen der Gruppen A, B und C unterschieden sich nicht. Der Mittelwert der PRC betrug bei den Kontrollen (Gruppe A) 91,0 ngAI/ml/12h, bei den wasserbelasteten Tieren (Gruppe B) 139,7 ngAI/ml/12h und bei den wasserlos ernährten Meriones (Gruppe C) 529,2 ngAI/ml/12h. Die Unterschiede zwischen den Kontrollen und der Gruppe B einerseits ($p < 0,05$), und der Gruppe C andererseits ($p < 0,001$) waren statistisch signifikant. In allen Gruppen bestanden lineare Korrelationen zwischen PRC und Osmolalität ($p < 0,001$) und zwischen PRC und Plasma- Na^+ -Konzentration ($p < 0,05$). Die Hämatokritwerte korrelierten nicht mit der PRC.

Die Nieren der Kontrollen wogen im Mittel 618 mg, diejenigen der Gruppe B 532 mg und die der Gruppe C 474 mg. Bezogen auf 100 g Körpergewicht allerdings unterschieden sich nur die Nieren der wasserbelasteten Meriones von denjenigen der Kontrollen; sie waren deutlich leichter ($p < 0,001$, siehe auch Tab. I.). Die Resultate der Harnbestimmungen bei Meriones und die Harnvolumina sind in der Tabelle II dargestellt. Die Kontrolltiere schieden während der 8-stündigen Harnsammelperiode von 9⁰⁰ bis 17⁰⁰ Uhr im Mittel 0,87 ml Harn aus. Die wasserbelasteten Tiere (Gruppe B) produzierten in der gleichen Zeitspanne 2-mal mehr ($p < 0,001$), die wasserlos ernährten Tiere (Gruppe C) 6-mal weniger Harn ($p < 0,001$). Zudem waren in der Gruppe C die Harnvolumina am 8. Versuchstag (II) deutlich geringer als diejenigen am 4. Versuchstag (I) ($p < 0,01$). Die Harnstoff- Na^+ - und K^+ -Konzentrationen lagen bezüglich Kontrollen in der Gruppe B (Wasserbelastung) tiefer, in der Gruppe C (Wasserentzug) höher. Die Gruppe A wies im Mittel ca. 169 mEq/l Natrium, ca. 277 mEq/l Kalium und ca. 2,15 mol/l Harnstoff auf. Die Harn-Osmolalitäten änderten sich parallel mit den Harnstoff-Konzentrationen.

Wistar Ratten

Die Hämatokritwerte und die Bestimmungen im Plasma der Wistar Ratten sind in der Tabelle III und in der Figur 2 dargestellt. Die Hämatokritwerte der Kontrollen und der wasserbelasteten Tiere differierten nicht. Sie lagen bei ca. 50 %. Dagegen stiegen die Hämatokritwerte unter Durst um 8-9 % an ($p < 0,001$). Die Plasma- Na^+ -Konzentration der Kontrollen lag im Mittel bei 139,0 mEq/l. Sie war niedriger als diejenige der Gruppe B ($p < 0,01$) und deutlich kleiner als die der Gruppe C ($p < 0,001$). Die Plasma- K^+ -Werte unterschieden sich nicht voneinander. Die mittlere K^+ -Konzentration der Gruppe A betrug 4,91 mEq/l. Die Plasma-Harnstoff-Konzentrationen der wasserbelasteten Tiere waren niedriger als die der Kontrollen ($p < 0,001$). Die letzteren wiederum lagen tiefer als die der durstenden Tiere ($p < 0,001$ bez. A). Die Glukose-Konzentrationen im Plasma der Gruppen A und B betrugen 125 mg%. Die Werte der durstenden Tiere waren bei deutlich eingeschränkter Nahrungsaufnahme tiefer ($p < 0,001$). Die Kontrollen wiesen Plasma-Osmolalitäten von 288 mosmol auf. Die Werte der Gruppe B (Wasserbelastung) waren etwas höher ($p < 0,05$), während diejenigen der Gruppe C (Wasserentzug) deutlich über den Kontrollwerten lagen ($p < 0,001$). Die Gruppen A und B zeigten im Mittel eine PRC von 126,0 ngAI/ml/12h bzw. von 122,4 ngAI/ml/12h. Die Konzentration war bei der Gruppe C (Wasserentzug) beinahe 3-mal grösser ($p < 0,001$ bez. A). Sie betrug 366,7 ngAI/ml/12h. Die PRC korrelierten sehr gut mit den Hämatokritwerten und mit den Osmolalitäten, wenn man die Tiere aller Gruppen gemeinsam verglich ($p < 0,001$). Die Nierengewichte pro 100 g Körpergewicht der Gruppen A und B differierten nicht signifikant. Die Werte durstender Tiere lagen tiefer ($p < 0,01$) Tab. III. Die Resultate der Harnbestimmungen bei Wistar Ratten und die Harnvolumina sind in der Tabelle IV dargestellt. Die mit Wasser belasteten Tiere schieden 3-mal mehr Harn aus als die Kontrollen ($p < 0,001$); die durstenden Ratten hatten ein um die Hälfte vermindertes Harnvolumen ($p < 0,001$). Die Kontrollen wiesen höhere Na^+ - und K^+ -Werte im Harn auf als die Tiere der Gruppe B (Wasserbelastung) ($p < 0,001$). Die Werte im Harn der Gruppe C (Wasserentzug) waren bezüglich Kontrollen nicht signifikant niedriger. Die Harnstoff-Konzentrationen und die Osmolalitäten im Harn lagen im Vergleich zu den Kontrollen bei den wasserbelasteten Wistar Ratten tiefer und bei den durstenden Tieren höher ($p < 0,001$).

DISKUSSION

Meriones

Die Abnahme der Hämatokritwerte bei den wasserbelasteten Meriones interpretierten wir als Zunahme des Blutvolumens. In derselben Gruppe stellten wir zudem eine leichte Hyponatriämie fest. Andererseits vermochte der Wasserentzug die Hämatokrit- und Plasma- Na^+ -Werte nicht zu beeinflussen. Meriones zeigten bei Wasserbelastung eine Hydratisierung während bei Wasserentzug keine Dehydratisierung auftrat. Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Befunde wonach *Dipodomys* spez. (SCHMIDT-NIELSEN 1964) und Meriones spez. (HUMMEL 1963) den Anteil des Wassers am Gesamtkörpergewicht bei Wassermangel konstant halten. Während bei Wasserentzug die Plasma- Na^+ -, die Plasma-Glukose- und Hämatokrit-Werte sich nicht änderten, stiegen die Plasma-Harnstoff-Konzentrationen und Plasma-Osmolalitäten an. Zwischen diesen beiden Größen bestand lineare Korrelation ($p < 0,001$). Vermutlich trug Protein-Katabolismus zu den hohen Plasma-Harnstoff-Werten bei. Gleichzeitig war die Harnstoff-Ausscheidung, bedingt durch die geringen Harnvolumina reduziert.

Überraschend war der Befund erhöhter PRC bei den Meriones nach Wasserbelastung. Wir vermuten, daß die Hyponatriämie, trotz supprimierender Wirkung der Plasma-Volumen-Expansion, die Renin-Freisetzung stimulierte. Im Gegensatz zu Meriones zeigten Untersuchungen am hydratisierten Menschen, daß Plasma-Volumen-Expansion kombiniert mit Na^+ -Mangel die PRC unterdrückte (GORDON und PAWSEY 1971). Es wäre denkbar, daß Meriones bei Hyponatriämie mehr Natrium und Wasser aus dem proximalen Tubulus rückresorbierten. Bei Belastung mit Kochsalz-Lösung wurde jedenfalls beim Hund der gegenteilige Effekt erzielt (DE WARDENER et AL. 1961, DIRKS et AL. 1965). Verminderter endproximaler Harnfluß wiederum ist mit fröhdistal reduzierten Harnvolumina und entsprechend erhöhten Na^+ -Konzentrationen verbunden, wie Mikropunktionsversuche ergaben (GIEBISCH et AL. 1964, LANDWEHR et AL. 1968, MORGAN und BERLINER 1969). Wir vermuten daher, daß durch höhere Natriumkonzentrationen des Harns im Bereich der Macula densa (THURAU 1964, THURAU und SCHNERMANN 1965, THURAU et AL. 1967) oder durch die absolute Natriummenge (VANDER und MILLER 1964, VANDER 1967) bei wasserbelasteten Meriones Renin freigesetzt wurde.

In neuerer Zeit wurden verschiedentlich Verbindungen zwischen Angiotensin und antidiuretischem Hormon (ADH) festgestellt (BONJOUR und MALVIN 1970, SEVERS et AL. 1970, MOUW et AL. 1971, MALVIN 1971). Mit den Hinweisen auf eine negative Rückkopplung zwischen den beiden Hormonen (TAGAWA et AL. 1971, GUTMAN und BENZAKEIN 1971) liesse sich die erhöhte PRC auch mit reduzierten ADH-Konzentrationen wasserbelasteter Tiere erklären, obwohl gezeigt wurde, daß die ADH-Sekretion eher durch Osmolalitätsänderungen als durch Volumenverschiebungen reguliert wird (DUNN et AL. 1973). Möglicherweise könnte infolge supprimierter ADH-Aktivität eine Reduktion der Na^+ -Reabsorption im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife resultiert haben (BERLINER und BENNETT 1967). Da Wüstenratten verglichen mit anderen Säugern längere Henle'sche Schleifen aufweisen (VIMTRUP und SCHMIDT-NIELSEN 1952), würde sich dieser Effekt bei Meriones stärker auswirken als bei Laborratten. Obgleich wasserlos ernährte Wüstenratten keine Dehydratisierung aufwiesen, wurden hohe PRC gemessen. Unter Wasserentzug konzentrieren Wüstenratten den Harn sehr stark, wobei im Interstitium unter Mitwirkung von ADH zwischen Cortex und Papille ein sehr ausgeprägter osmotischer Gradient aufgebaut wird (SCHMIDT-NIELSEN 1964, GRISARD-OPERSCHALL 1968). Aus diesen Gründen ist es wahrscheinlich, daß bei wasserlos ernährten Meriones der fröhdistale tubuläre Harnfluss stark vermindert war. Ähnlich wie bei hydratisierten Meriones liesse sich die hohe Renin-Sekretion in Wüstenratten unter Wasserentzug durch erhöhte Na^+ -Konzentration an der Macula densa erklären (THURAU 1964, VANDER 1967, DAVIS 1971).

Es ist nicht auszuschließen, daß die hohen Harnstoff bedingten Plasma-Osmolalitäten die PRC bei wasserfrei ernährten Meriones beeinflussten. Zentrale osmosensitive Zonen jenseits der Bluthirnschranke (ANDERSSON und WESTBYE 1970, BLASS und EPSTEIN 1971, OLSSON 1972) könnten die renale Renin-Freisetzung über zentralnervöse Mechanismen verursacht haben (TAQUINI et AL. 1964, TOBIAN 1964, VANDER 1965, BUNAG et AL. 1966, UEDA et AL. 1967, PASSO et AL. 1971), zumal der Harnstoff die Bluthirnschranke nicht durchdringen soll (YUDILEVICH und DE ROSE 1971). Möglicherweise ist das von GANTEN et AL. (1971) und FISCHER-FERRARO et AL. (1971) beschriebene intrazelluläre Isorenin-Angiotensin-System

im Hirn an der Osmoregulation und Volumenregulation mitbeteiligt. Dafür sprächen die von vielen Forschern nachgewiesenen Effekte von zentral infundiertem Angiotensin, Renin und Reninsubstrat auf den Blutdruck, auf die ADH-Sekretion, sowie auf Durst- und Volumenregulation (FERRARIO et AL. 1972, FITZSIMONS 1972, SEVERS und DANIELS-SEVERS 1973).

Wistar Ratte n:

Durch das Belasten der Wistar Ratten mit täglich 50 g Wasser vermochten wir keine Hydratisierung zu erzielen. Im Gegenteil, die Plasma- Na^+ -Konzentration und die Plasma-Osmolalität haben noch etwas zugenommen, während die Hämatokritwerte unverändert blieben. Die ADH-Aktivität dürfte durch die Wasserbelastung unterdrückt gewesen sein. Wir vermuten, daß das Wasser überschüssig eliminiert wurde und dadurch eine Hypernatriämie bewirkte. Versuche an Hunden mit experimentellem Diabetes insipidus zeigten unter Wasserbelastung ähnliche Ergebnisse (FISHER et AL. 1970).

Nach 3 Tagen Wasserentzug konnte eine typische Dehydratisierung mit Hypovolämie, Hyperosmolalität und Hypernatriämie erzielt werden. Gleichzeitig war die Futteraufnahme um 69 % eingeschränkt. Die durch den Wasserentzug induzierten Änderungen waren zu erwarten und sind aus der Literatur bekannt (ADOLPH 1947, CIZEK und NOCENTI 1965, SCHMIDT-NIELSEN 1964, STRICKER 1966). Dehydratisierung bewirkte infolge Hypovolämie (ZIEGLER und GROSS 1964, HODGE et AL. 1966, BROWN et AL. 1966, MCKENZIE et AL. 1966) eine starke Zunahme der PRC, während Wasserbelastung die PRC nicht beeinflusste. Diese Befunde lassen sich am ehesten mit dem Konzept von TOBIAN (1960, 1962) vereinbaren, wonach die reduzierte Wandspannung der afferenten Arteriolen bei Hypotonie Renin-Ausschüttung aus den juxtaglomerulären Zellen bewirken kann. Eine indirekte nervöse Stimulation des juxtaglomerulären Apparates kann nicht ausgeschlossen werden, zumal Hypovolämie bei Wasserentzug den Blutdruck nicht beeinflussen soll (GROSS 1969).

Eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Regulation der PRC konnte mit vielen Experimenten belegt werden. So wurde durch Anästhesie der Nierennerven (BUNAG et AL. 1966), sowie durch Denervation der Nieren die Renin-Aktivität unterdrückt (TAQUINI et AL. 1964, TOBIAN 1964), während elektrische Stimulation und Catecholamin-Infusionen Renin-Sekretion bewirkten (VANDER 1965, BUNAG et AL. 1966). Interessant ist, daß auch die Barorezeptoren des Sinus caroticus die Renin-Freisetzung beeinflussen (BUNAG et AL. 1966, HODGE et AL. 1966, HODGE et AL. 1969).

Vergleich Meriones und Wistar Ratten:

Verschiedene Autoren zeigten (BLAQUIER 1965, SKINNER 1967, SIMPSON und BLAIR-WEST 1972), daß die messbare Renin-Aktivität sehr stark vom verwendeten Substrat abhängig ist. Zum Beispiel konnten bei Marsupialiern höhere PRC gemessen werden, wenn mit Schafsubstrat anstatt körpereigenem Reninsubstrat inkubiert wurde. Die Aktivitäten aus beiden Substraten korrelierten linear (SIMPSON und BLAIR-WEST 1972). In unserem Falle wurden für beide Spezies Ratten-Reninsubstrat verwendet. Die absoluten Renin-Konzentrationen sind daher nicht vorbehaltlos vergleichbar. Wir sollten also den absoluten Unterschieden der PRC zwischen Meriones und Wistar Ratten keine zu große Bedeutung beimessen. Immerhin lagen die Werte der Gruppen A und B bei den beiden Spezies etwa im gleichen Bereich. Dasselbe gilt auch für die wasserlos ernährten Tiere, obgleich die Meriones höhere PRC aufwiesen als die Wistar Ratten. Es muß berücksichtigt werden, daß die Versuchsdauer bei Meriones 10 Tage, bei den Laborratten nur 3 Tage betrug. Das Renin-Angiotensin-System dürfte bei Wüstennagern auf Wasserentzug träger reagiert haben als bei Wistar Ratten, da sich die im Plasma von Meriones gemessenen Parameter nicht oder nur wenig änderten.

Die chronische Wasserbelastung bei Meriones bewirkte, da Wasser- und Na^+ -Exkretion eng miteinander verbunden sind, eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Plasma-Volumen und Plasma- Na^+ -Konzentration.

Zur Beseitigung der Hypervolämie hätten die Tiere noch mehr Wasser und parallel mehr Natrium ausscheiden müssen. Die bestehende Hypo-natriämie wäre dadurch verstärkt worden. Wir haben die leicht erhöhte PRC mit der Hyponatriämie in Verbindung gebracht. Die Laborratten schieden das im Überschuss aus dem Nahrungsbrei aufgenommene Wasser rascher aus als die mit dem Brei aufgenommenen Elektrolyte. Es entstand daher eine leichte Hyperosmolalität. Das Plasmavolumen und die PRC blieben unverändert. Meriones waren nicht in der Lage, eine Wasserbelastung genügend rasch und ohne Verlust an Salzen auszuschcheiden. Wistar Ratten andererseits eliminierten Wasserbelastungen prompt.

Nach 10-tägigem Wassermangel war bei Meriones die Futteraufnahme eingeschränkt, ohne daß die Plasma-Glukose-Werte gesunken waren. Die Plasma-Osmolalitäten nahmen mit steigenden Plasma-Harnstoff-Konzentrationen zu. Durch die Konzentrierungsfähigkeit der Niere konnte eine Dehydratisierung verhindert werden. Die Wistar Ratten vermochten bei Flüssigkeitsentzug den Wasserverlust nicht genügend einzuschränken. Die unzureichende Rückresorption von Wasser in den Nieren verursachte in 3 Tagen eine Dehydratisierung. Gleichzeitig nahm die Futteraufnahme stark ab. Durch Wasserentzug wurde das Renin-Angiotensin-System der Meriones und der Wistar Ratten aktiviert, obgleich sich die Verhältnisse im Plasma und in der Niere erheblich voneinander unterschieden. Während sich die hohen PRC bei Wistar Ratten durch Hypovolämie befriedigend erklären ließen, waren die Verhältnisse bei Meriones nicht so eindeutig. Möglicherweise wurden die PRC intrarenal über die Macula densa reguliert. Daß die Harnstoff bedingte Hyperosmolalität über zentrale Mechanismen die Renin-Sekretion beeinflussen könnten, wurde diskutiert, bedarf aber weiterer Untersuchungen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde der Einfluss wasserarmer und wasserreicher Diät auf die PRA bei *Meriones shawi shawi* (Duvernoy) und bei Wistar Ratten untersucht.

Durch Wasserbelastung konnte bei *Meriones* eine Hydratisierung erzeugt werden. Gleichzeitig stieg die PRC gegenüber den Kontrollen um 54 % ($p < 0,05$). Bei Wistar Ratten wurde die Wasserbelastung leicht überschüssig ausgeschieden. Die daher etwas erhöhten Plasma- Na^+ -Konzentrationen und Plasma-Osmolalitäten beeinflussten die PRA nicht. Durch 10-tägigen Wasserentzug entstand bei *Meriones* keine Dehydratisierung. Einzig die Plasma-Osmolalität nahm parallel zu den Plasma-Harnstoff-Konzentrationen zu. Die PRC waren, bezogen auf die Kontrollwerte 5,8 mal höher ($p < 0,001$). Bei Wistar Ratten verursachte ein 3-tägiger Wasserentzug eine Dehydratisierung verbunden mit 3-fach erhöhter PRC ($p < 0,001$). Die möglichen Mechanismen der Renin-Sekretion wurden diskutiert, und die Ergebnisse bei *Meriones* mit jenen bei Wistar Ratten verglichen.

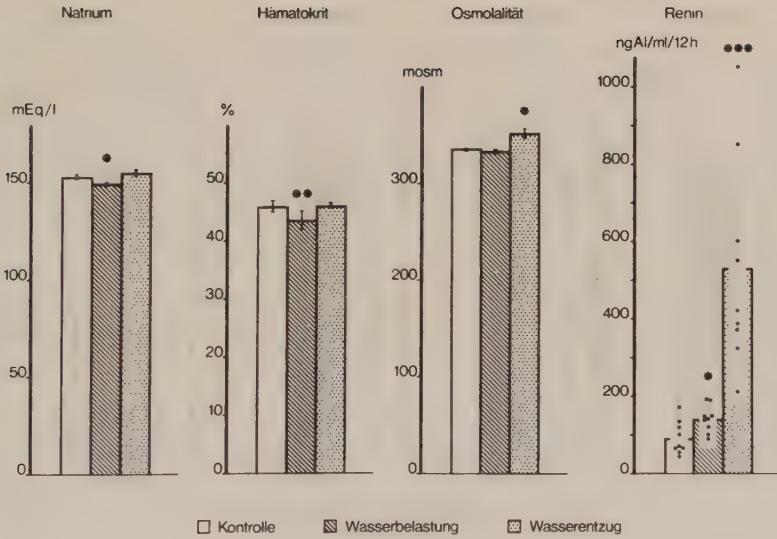
R É S U M É

Nous avons étudié l'influence des régimes pauvre et riche en eau sur la concentration de la rénine plasmatique (CRP) chez le *Meriones shawi shawi* (Duvernoy) et le rat Wistar.

Par surcharge d'eau une hydratation put être obtenue chez le *Meriones*. En même temps les CRP s'élevèrent de 54 % par rapport aux témoins ($p < 0,05$). Chez les rats Wistar l'élimination de la surcharge d'eau fut légèrement dépassée. Par conséquence les concentrations de sodium plasmatique et les osmolalités furent légèrement élevées mais n'influencèrent pas l'CRP. Par privation d'eau pendant 10 jours, il ne résulta pas de déhydratation chez les *Meriones*. Uniquement les osmolalités plasmatiques s'élevèrent parallèlement aux concentrations du plasma en urée. Les CRP étaient 5,8 fois plus hautes que chez les témoins ($p < 0,001$). Une privation d'eau d'une durée de 3 jours provoqua chez les rats Wistar une déhydratation jointe à une triple augmentation de l'CRP ($p < 0,001$). Les mécanismes possibles de la sécrétion de rénine furent discutés et les résultats trouvés pour les *Meriones* comparés à ceux trouvés pour les rats Wistar.

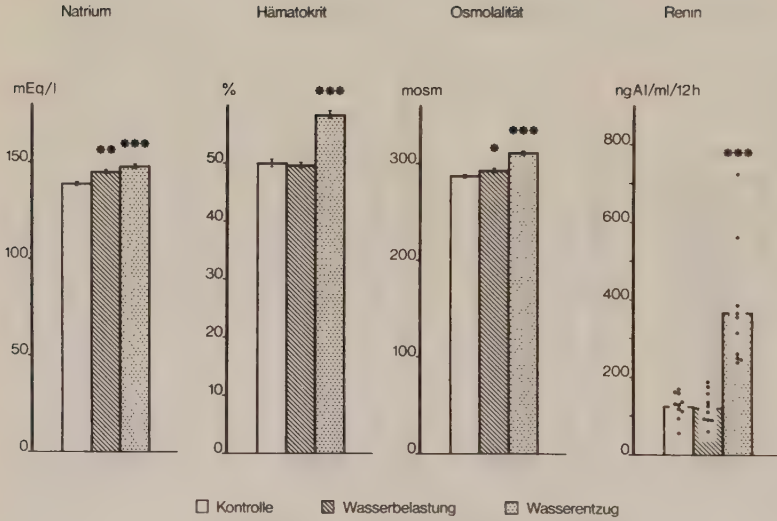
S U M M A R Y

The influence of water deprivation and of waterload on PRC in *Meriones shawi shawi* (Duvernoy) and in Wistar rats was investigated. Waterload produced overhydration in *Meriones*. At the same time PRC increased 54 % as compared to controls ($p < 0,05$). Wistar rats eliminated waterload overshootingly. Therefore, Na^+ -concentrations and plasma osmolalities were slightly elevated, but had no influence on the PRC. Water deprivation over a period of 10 days induced no dehydration in *Meriones*. Only plasma osmolality and plasma urea concentration increased. PRC was 5,8 times higher as compared to controls ($p < 0,001$). Three days of water deprivation induced dehydration in Wistar rats connected with a threefold increase in PRC ($p < 0,001$). The possible mechanisms of renin-release were discussed, and the results of *Meriones* were compared with those of Wistar rats.



F I G U R 1: Na^+ -Konzentrationen, Hämatokritwerte am Versuchsende, Plasma-Osmolalitäten und PRC bei *Meriones shawi*.

*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$, ***= $p < 0,001$.



F I G U R 2: Na^+ -Konzentrationen, Hämatokritwerte, Osmolalitäten und PRC bei Wistar Ratten

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

	<u>Gruppe A</u>		<u>Gruppe B</u>		<u>Gruppe C</u>	
	Kontrollen		Wasserbelastung		Wasserentzug	
Hämatokrit in %	I	II	I	II	I	II
I Versuchsbeginn	$\bar{x}$ 46,9	46,2	46,0	43,7 $^{\pm\pm}$	45,9	46,2
II Versuchsende	s_m $\pm$ 1,31	$\pm$ 1,01	$\pm$ 1,71	$\pm$ 1,63	$\pm$ 1,25	$\pm$ 0,56
Na ⁺ in mEq/l	$\bar{x}$ 153,1		149,5*		155,3	
	s_m $\pm$ 1,56		$\pm$ 0,86		$\pm$ 1,75	
K ⁺ in mEq/l	$\bar{x}$ 3,84		3,83		4,01	
	s_m $\pm$ 0,03		$\pm$ 0,06		$\pm$ 0,07	
Osmol. in mosm/kg	$\bar{x}$ 335,7		333,6		351,5*	
	s_m $\pm$ 0,97		$\pm$ 1,51		$\pm$ 5,45	
Harnstoff	$\bar{x}$ 79,19		63,35***		118,41***	
in mg/100ml	s_m $\pm$ 2,70		$\pm$ 2,46		$\pm$ 9,17	
Glukose in mg %	$\bar{x}$ 122,5		117,5		116,4	
	s_m $\pm$ 7,51		$\pm$ 7,90		$\pm$ 6,08	
Plasma-Renin-Konz.	$\bar{x}$ 91,0		139,7*		529,2***	
in ngAI/ml/12h	s_m $\pm$ 14,33		$\pm$ 12,97		$\pm$ 89,83	
Nierengew. pro	$\bar{x}$ 439,4		336,1***		434,2	
100g KG in mg	s_m $\pm$ 14,03		$\pm$ 9,54		$\pm$ 13,07	

T A B E L L E I

Hämatokritwerte (I = Versuchsbeginn, II = Versuchsende
Plasmabestimmungen und Nierengewichte bei Meriones
shawi.

* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, $\pm\pm$ = $p < 0,01$ beim t-Test
für Paardifferenzen.

Nierengewichte sind auf das Körpergewicht am Versuchs-
ende bezogen.

		<u>Gruppe A</u> Kontrollen		<u>Gruppe B</u> Wasserbelastung		<u>Gruppe C</u> Wasserentzug	
		I	II	I	II	I	II
Volumen	$\bar{x}$	0,84	0,90	2,39***	2,08	0,20***	0,074***
in ml	s_m	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,23$	$\pm 0,15$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
Na ⁺ in	$\bar{x}$	178,3	160,3	68,5*	76,8**	366,3	657,9***
mEq/l	s_m	$\pm 29,50$	$\pm 26,87$	$\pm 3,99$	$\pm 2,89$	$\pm 105,60$	$\pm 125,73$
K ⁺ in	$\bar{x}$	313,7	240,0	74,8***	116,0***	565,3*	1161,5***
mEq/l	s_m	$\pm 25,83$	$\pm 26,92$	$\pm 8,23$	$\pm 11,40$	$\pm 106,40$	$\pm 222,27$
Osmol. in	$\bar{x}$	3188,6	2548,8	1027,1***	1275,3***	6403,3*	11380,3***
mosm/kg	s_m	$\pm 160,33$	$\pm 146,10$	$\pm 29,91$	$\pm 57,03$	$\pm 1169,3$	$\pm 1341,0$
Harnstoff	$\bar{x}$	2,33	2,05	0,67***	0,92***	4,89*	8,00***
in mol/l	s_m	$\pm 0,09$	$\pm 0,14$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,90$	$\pm 0,92$

T A B E L L E II

Harnbestimmungen bei *Meriones shawi*

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

I Harnsammelperiode am 4. Tag

II Harnsammelperiode am 8. Tag

		<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>	<u>Gruppe C</u>
		Kontrollen	Wasserbelastung	Wasserentzug
Hämatokrit in %en	$\bar{x}$	49,9	49,7	58,3***
	s_m	$\pm 0,70$	$\pm 0,49$	$\pm 0,70$
Na ⁺ in mEq/l	$\bar{x}$	139,0	144,7**	147,9***
	s_m	$\pm 0,77$	$\pm 1,31$	$\pm 1,12$
K ⁺ in mEq/l	$\bar{x}$	4,91	4,86	4,79
	s_m	$\pm 0,14$	$\pm 0,23$	$\pm 0,06$
Osmol. in mosm/kg	$\bar{x}$	287,7	293,2*	311,2***
	s_m	$\pm 1,42$	$\pm 1,90$	$\pm 1,27$
Harnstoff in mg/100ml	$\bar{x}$	44,39	19,74***	61,31***
	s_m	$\pm 1,79$	$\pm 0,53$	$\pm 3,72$
Glukose in mg %	$\bar{x}$	124,0	125,4	101,0***
	s_m	$\pm 1,79$	$\pm 2,52$	$\pm 3,62$
Plasma-Renin-Konz. in ngAI/ml/12h	$\bar{x}$	126,0	122,4	366,7***
	s_m	$\pm 10,91$	$\pm 13,03$	$\pm 50,56$
Nierengew. pro 100g KG in mg	$\bar{x}$	345,7	336,1	329,9**
	s_m	$\pm 4,43$	$\pm 3,80$	$\pm 3,63$

T A B E L L E III

Hämatokritwerte, Plasmabestimmungen und Nierengewichte bei Wistar Ratten.

*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$, ***= $p < 0,001$.

Nierengewichte sind auf das Körpergewicht bei Versuchsbeginn bezogen.

		<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>	<u>Gruppe C</u>
		Kontrollen	Wasserbelastung	Wasserentzug
Harnvolumen in ml	$\bar{x}$	1,61	5,56***	0,79***
	s_m	$\pm 0,19$	$\pm 0,93$	$\pm 0,07$
Na ⁺ in mEq/l	$\bar{x}$	133,9	37,4***	111,6
	s_m	$\pm 11,92$	$\pm 3,60$	$\pm 6,88$
K ⁺ in mEq/l	$\bar{x}$	286,4	90,8***	246,8
	s_m	$\pm 19,86$	$\pm 4,77$	$\pm 17,18$
Osmol. in mosm/kg	$\bar{x}$	1392,2	440,3***	2825,0***
	s_m	$\pm 71,73$	$\pm 16,27$	$\pm 113,21$
Harnstoff in mol/l	$\bar{x}$	0,83	0,16***	1,99***
	s_m	$\pm 0,07$	$\pm 0,02$	$\pm 0,10$

T A B E L L E IV Harnbestimmungen bei Wistar Ratten

***= $p < 0,001$

L I T E R A T U R

- Adolph, E.F. 1947. Urges to eat and drink in rats. *Am. J. Physiol.* 151: 110-125.
- Andersson, B and O. Westbye. 1970. Synergistic action of sodium and angiotensin on brain mechanisms controlling fluid balance. *Life Sci.* 9: 601-608.
- Jerliner, R.W. and C.M. Bennett, 1967. Concentration of urine in the mammalian kidney. *Am. J. Med.* 42: 777-789
- Blaquier, P. 1965. Kinetic studies on renin-angiotensinogen reaction after nephrectomy. *Am. J. Physiol.* 208: 1083-1086.
- Blass, E.M. and A.N. Epstein. 1971. A lateral preoptic osmosensitive zone for thirst in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 76: 378-394.
- Bonjour, J.P. and R.L. Malvin, 1970. Stimulation of ADH release by the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol.* 218: 1555-1559.
- Boucher, R., J. Menard and J. Genest. 1967. A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 45: 881-890.
- Brown, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever and J.I.S. Robertson. 1963. Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma renin in man. *Lancet* 2: 278-279.
- Brown, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, J.I.S. Robertson and A. Verniory. 1966. The effect of acute hemorrhage in the dog and man on plasma renin concentration. *J. Physiol.* 182: 649-663.
- Bunag, R.D., I.H. Page and J.W. McCubbin. 1966. Neural stimulation of release of renin. *Circulation Res.* 19: 851-858.
- Capelli, J.P., L.G. Wesson and G.E. Aponte. 1970. A phylogenetic study of the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol.* 218: 1171-1178.
- Cizek, L.J. and M.R. Nocenti. 1965. Relationship between water and food ingestion in the rat. *Am. J. Physiol.* 208: 615-620.

- Davis, J.Q. 1971. What signals the kidney to release renin.
Circulation Res. 28: 301-306.
- De Wardener, H.E., I.H. Mills, W.F. Clapham and C.J. Hayter. 1961.
Studies on the efferent mechanism of the sodium chloride
diuresis which follows intravenous saline in the dog.
Clin. Sci. 21: 249-258.
- Dirks, J.H., W.J. Cirksena and R.W. Berliner. 1965. The effect of
saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule
of the dog. J. Clin. Invest. 44: 1160-1171.
- Dunn, F.L., Th.J. Brennan, A.E. Nelson and G.L. Robertson 1973.
The role of blood osmolality and volume in regulating vaso-
pressin secretion in the rat. J. Clin. Invest. 52: 3212-3219.
- Epstein, A.N., J.T. Fitzsimons and B.J. Rolls, 1970. Drinking induced
by injection of angiotensin into the brain of the rat.
J. Physiol. 210: 457-474.
- Ferrario, C.M., P.L. Gildenberg and J.W. McCubbin. 1972. Cardiovascular
effects of angiotensin mediated by central nervous system.
Circulation Res. 30: 257-262.
- Fischer-Ferraro, C., V.F. Nahmod, D.J. Goldstein and S. Finkielman,
1971. Angiotensin and renin in rat and dog brain. J. Exptl.
Med. 133: 353-361.
- Fisher, R.D., J.-P. Grünfeld and A.C. Barger. 1970. Intrarenal
distribution of blood flow in diabetes insipidus: role of ADH.
Am. J. Physiol. 219: 1348-1358.
- Fitzsimons, J.T. 1966. Hypovolaemic drinking and renin. J. Physiol.
186: 130-131P.
- Fitzsimons, J.T. 1969. The role of a renal thirst factor in drinking
induced by extracellular stimuli. J. Physiol. 201: 349-368.
- Fitzsimons, J.T. and B.J. Simons. 1969. The effect on drinking in the
rat of intravenous infusion of angiotensin, given alone or
in combination with other stimuli of thirst. J. Physiol. 203:
45-57.

- Fitzsimons, J.T. 1972. Thirst. *Physiol. Rev.* 52: 468-561.
- Ganten, D., A. Marques-Julio, P. Granger, K. Hayduk, K.P. Karsunky, R. Boucher and J. Genest. 1971. Renin in dog brain. *Am. J. Physiol.* 221: 1733-1737.
- Gauer, O.H., J.P. Henry and C. Behn. 1970. The regulation of extra-cellular fluid volume. *Ann. Rev. Physiol.* 32: 547-595.
- Giebisch, G., R.M. Klose and E.E. Windhager. 1964. Micropuncture study of hypertonic sodium chloride loading in the rat. *Am. J. Physiol.* 206: 687-693.
- Goodwin, F.J., J.D. Kirsman, J.E. Sealey and J.H. Laragh. 1970. Influence of the pituitary gland on sodium conservation plasma renin and renin substrat concentrations in the rat. *Endocrinology* 86: 824-834.
- Gordon, R.D. and Ch. G.K. Pawsey. 1971. Relative effects of serum sodium concentration and the state of body fluid balance on renin secretion. *J. Clin. Endocr.* 32: 117-119.
- Grisard-Operschall, P. 1968. Untersuchungen über die Nierenfunktionen von *Meriones shawii*. *Rev. Suisse de Zool.* 75: 5-41.
- Gross, F. 1969. Blood pressure regulation and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Progress in Endocrinology Excerpta Medica.*
- Gutman, Y. and F. Benzakein. 1971. Effect of an increase and of lack of antidiuretic hormone on plasma renin. *Life Sci.* 10: 1081-1085.
- Hodge, R.L., R.D. Lowe and J.R. Vane. 1966a The effect of alteration of blood volume on the concentration of circulating angiotensin in anesthetized dogs. *J. Physiol.* 185: 613-626.
- Hodge, R.L., R.D. Lowe and J.R. Vane 1966b. Increased angiotensin formation in response to carotid occlusion in the dog. *Nature* 211: 491-499.
- Hodge, R.L., R.D. Lowe, K.K.F. Ng and J.R. Vane 1969. Role of the vagus nerve in the control of the concentration of angiotensin II in the circulation. *Nature* 221: 177-179.

- Hummel, R. 1963. Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wasserhaushalt von *Meriones shawi shawi* (Duvernoy). *Helv. Physiol. Acta Suppl.* XIV: 1-76.
- Landwehr, D.M., J. Schnermann, R.M. Klose and G. Giebisch. 1968. Effect of reduction in filtration rate on renal tubular sodium and water reabsorption. *Am. J. Physiol.* 215: 687-695.
- Lee, M.R. 1969. Renin and hypertension. Lloyd-Luke LTD London.
- Linazasoro, J.M., C. Jimenes Diaz and H. Castro Mendoza. 1954. The kidney and thirst regulation. *Bull. Inst. med. Res.* 7: 53-61.
- Macmillen, R.E. 1972. Water economy of nocturnal desert rodents, from *Comparative Physiology of Desert Animals*, pages 147-173, edited by G.M.O. Maloiy, Academic Press
- Malvin, R.L. 1971. Possible role of the renin-angiotensin system in the regulation of antidiuretic hormon secretion. *Fed. Proc.* 30: 1383-1386.
- McKenzie, J.K., M.R. Lee and W.F. Cook. 1966. Effect of hemorrhage on arterial plasma renin activity in the rabbit. *Circulation Res.* 1': 269-273.
- Morgan, T. and R.W. Berliner. 1969. A study by continuous microperfusion of water and electrolyt movements in the loop of henle and distal tubule of the rat. *Nephron* 6: 388-405.
- Houw, D., J-Ph. Bonjour, R.L. Malvin and A. Vander. 1971. Central action of angiotensin in stimulating ADH release. *Am. J. Physiol.* 220: 239-242.
- Olsson, K. 1972. On the importance of CSF Na^+ concentration in central control of fluid balance. *Life Sci.* 11: 397-402.
- Passo, S.S., T.A. Assaykeen, K. Otsuka, B.L. Wise, A. Goldfien and W.F. Ganong. 1971. Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs. *Neuroendocrinology* 7: 1-10.

- Schmidt-Nielsen, B. and K. Schmidt-Nielsen. 1951. A complete account of the water metabolism in Kangaroo Rats and an experimental verification. *J. cell. comp. Physiol.* 38: 165-181.
- Schmidt-Nielsen, K. 1964. Desert animals, physiological problems of heat and water. Oxford at the Clarendon Press.
- Severs, W.B., J. Summy-Long, J.S. Taylor and J.D. Connor. 1970. A central effect of angiotensin: release of pituitary pressor material. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 174: 27-34.
- Severs, W.B. and A.E. Daniels-Severs. 1973. Effects of angiotensin on the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 25: 415-449.
- Simpson, P.A. and J.R. Blair-West. 1972. Estimation of marsupial renin using marsupial renin-substrat. *J. Endocr.* 53: 125-130.
- Skinner, S.L. 1967. Improved assay methods for renin concentration and activity in human plasma. *Circulation Res.* 20: 391-402.
- Sokabe, H., S. Mizogami, T. Murase and F. Sakai. 1966. Renin and curyhalinity in the Japanese eel *Anguilla japonica*. *Nature* 212: 952-953.
- Stricker, E.M. 1966. Extracellular fluid volume and thirst. *Am. J. Physiol.* 211: 232-238.
- Tagawa, H., A.J. Vander, J-Ph. Bonjour and R.L. Malvin. 1971. Inhibition of renin secretion by vasopressin in unanesthetized sodium-deprived dogs. *Am. J. Physiol.* 220: 949-951.
- Taquini, A.C., P. Blaquier and A.C. Taquini Jr. 1964. On the production and role of renin. *Canad. med. Ass. J.* 90: 210-213.
- Taylor, A.A., J.O. Davis, R.P. Breitenbach and P.M. Hartcroft. 1970. Adrenal steroid secretion and a renal pressor system in the chicken (*Gallus domesticus*). *Gen. comp. Endocr.* 14: 321-333.
- Thurau, K. 1964. Renal hemodynamics. *Am. J. Med.* 36: 698-719.

- Thurau, K. and J. Schnermann. 1965. Die Natriumkonzentration an den Macula densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). *Klin. Wochenschr.* 43: 410-412.
- Thurau, K., J. Schnermann, W. Nagel, M. Horster and M. Wahl. 1967. Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circulation Res.* 21: Suppl. II 79-89.
- Tobian, L. 1960. Interrelationship of electrolyts, juxtaglomerular cells, and hypertension. *Physiol. Rev.* 40: 280-312.
- Tobian, L. 1962. Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin. *Circulation* 25: 189-192.
- Tobian, L. 1964. Sodium, renal arterial distention and the juxtaglomerular apparatus. *Canad. med. Ass. J.* 90: 160-162.
- Ueda, H., H. Yasuda, V. Takabatake, M. Iizuka, T. Iizuka, M. Ihor, M. Yamamoto and Y. Sakamoto. 1967. Increased renin release evoked by mesencephalic stimulation in the dog. *Jap. Heart J.* 8: 498-506.
- Vander, A.J. and R. Miller. 1964. Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 207: 537-546.
- Vander, A.J. 1965. Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 209: 659-662.
- Vander, A.J. 1967. Control of renin release. *Physiol. Rev.* 47: 359-382.
- Vimtrup, B. and B. Schmidt-Nielsen. 1952. The histology of the kidney of Kangaroo Rats. *Anat. Rec.* 114: 515-528.
- Yudilevich, D.L. and N. De Rose. 1971. Blood-brain transfer of glucose and other molecules measured by rapid indicator dilution. *Am. J. Physiol.* 220: 841-846.
- Ziegler, M. and F. Gross. 1964. Effect of blood volume on renin-like activity in blood. *Canad. med. Ass. J.* 116: 774-778.

C U R R I C U L U M . V I T A E

Als Sohn des Edouard Schelling, Chemiker in Münchenstein und der Elly geborene Gossweiler wurde ich, Pierre Schelling von Schaffhausen, am 5. Dezember 1943 in Basel geboren.

Nach 5 Primarschuljahren in Münchenstein, absolvierte ich die Mittelschule an der Freien Evangelischen Schule in Basel. Im Winter 1963/64 bestand ich ebenda die Matur.

Anschliessend studierte ich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel. Als Hauptfach wurde Zoologie, als Nebenfächer Chemie, Botanik und Experimentalphysik gewählt.

In der Zoologie belegte ich Vorlesungen und Kurse bei den Professoren und Dozenten P. Fioroni, E.W. Flückiger, R. Geigy, C.G. Honegger, J. Hürzeler, H. Nuesch, A. Portmann, R. SchenkéI, W. Stingelin, in der Chemie bei H. Erlenmeyer, S. Fallab, C. Grob, F. Grün, L. Jenni, Ch. Tamm, in der Botanik bei M. Geiger-Huber, H. Zoller, in der Physik bei P. Huber, P. Scherrer und H.R. Striebel. Zudem wurden weitere Vorlesungen bei den Professoren und Dozenten K. Bucher, P. Schmid und M. Staehelin besucht.

Die Dissertation ist im Zoologischen Institut der Universität Basel und im Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg unter der Leitung von Herrn Prof.Dr. sc. nat. E. Flückiger und Herrn PD Dr. med. J. Möhring entstanden.

